

1319

File 351:DERWENT WPI 1963-1997/UD=9751;UP=9748;UM=9746

(c)1998 Derwent Info Ltd

\*File 351: 1998 output formats are available. Some format contents & nos. have changed. Review Alert print formats. Enter HELP NEWS351 for more info

Set Items Description

--- -----

?e pn=jp 6072868

Ref	Items	Index-term
E1	1	PN=JP 6072866
E2	1	PN=JP 6072867
E3	1	*PN=JP 6072868
E4	1	PN=JP 6072869
E5	1	PN=JP 6072870
E6	1	PN=JP 6072871

?s e3

S2 1 PN="JP 6072868"

?t 2/9/all

2/9/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009848905

WPI Acc No: 94-128761/\*199416\*

XRAM Acc No: C94-059314

Antipsychotic agents - contain docosahexaenoic acid (deriv)

Patent Assignee: MARUHA KK (TAIF )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
JP 6072868	A	19940315	JP 92227510	A	19920826	A61K-031/20	199416 B

Priority Applications (No Type Date): JP 92227510 A 19920826

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
JP 6072868	A		5			

Abstract (Basic): JP 6072868 A

Antipsychotic agents contain one or more of docosahexaenoic acid (I) and its derivs. as effective component.

(I) derivs. are fatty acids, phospholipids, or triglycerides. (I) derivs. are salts, amides, or esters. (I) derivs. are lipoxxygenase metabolites or their derivs. (I) derivs. are P450 dehydrogenase metabolites or their derivs.

The daily dose of (I) or its derivs. is 300-1800 mg/adult and 50-300 mg/adult when administered orally or by injection, respectively.

USE/ADVANTAGE - The agents, which are of low toxicity, are useful

in the treatment and prevention of mental disorders.

In an example, it was found that the action of phencyclidine on the N-methyl-D-aspartic acid receptor was decreased by 30 uM (I) in electrophysiological test using rat brain cells previously treated with 5 uM phencyclidine and 30 uM N-methyl-D-aspartic acid. Detected lipoxxygenase metabolites of (I) were 1 uM 14-hydroxy- and 1 uM 7-hydroxy-(I) and a detected P450 dehydrogenase metabolite of (I) was 1 uM 7,8-epoxydocosapentaenoic acid. The results suggested that (I) and its metabolites may prevent or improve psychotic diseases including schizophrenia. The clinical efficacy of (I) was recognized in a placebo test in that 300mg (I) ethyl ester was administered 3 times a day to 8 schizophrenic patents, 6 of them showing improvement.

Dwg.0/0

Title Terms: ANTIPSYCHOTIC; AGENT; CONTAIN; ACID; DERIVATIVE

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/20

International Patent Class (Additional): A61K-031/23; C07C-057/03;

C07C-059/42; C07C-069/587; C07C-233/09; C07F-009/10

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B05-B01P; B07-A03; B10-C04D; B10-C04E; B10-D03;

B10-G02; B14-J01B3

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* H7 H723 J011 J013 J171 J271 J273 J371 J581 M210 M211 M212 M213 M214  
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M262  
M272 M281 M283 M313 M320 M321 M332 M343 M383 M391 M416 M431 M630  
M781 M782 M903 M904 P446 9416-16401-M 9416-16401-U

\*02\* F012 F013 F100 H7 H723 J0 J011 J1 J171 J581 M225 M231 M240 M262 M281  
M315 M321 M332 M342 M372 M382 M391 M413 M416 M431 M510 M520 M521  
M530 M540 M781 M782 M903 M904 P446 9416-16402-M 9416-16402-U 00012

\*03\* H7 H723 J0 J011 J1 J171 J5 J581 M220 M222 M231 M262 M281 M316 M321  
M332 M342 M382 M391 M416 M431 M781 M782 M903 M904 P446 9416-16403-M  
9416-16403-U 00012

Ring Index Numbers: 00012

Generic Compound Numbers: 9416-16401-M; 9416-16401-U; 9416-16402-M;

9416-16402-U; 9416-16403-M; 9416-16403-U

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-72868

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/20	A A N	8413-4C		
31/23		8413-4C		
C 0 7 C 59/42		8930-4H		
69/587		8018-4H		
233/09		7106-4H		

審査請求 未請求 請求項の数5(全 5 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-227510	(71)出願人	000003274 マルハ株式会社 東京都千代田区大手町1丁目1番2号
(22)出願日	平成4年(1992)8月26日	(72)発明者	西川 正純 茨城県つくば市和台16-2 大洋漁業株式 会社中央研究所内
		(72)発明者	木村 省二 茨城県つくば市和台16-2 大洋漁業株式 会社中央研究所内
		(74)代理人	弁理士 平木 祐輔 (外2名)

(54)【発明の名称】 抗精神病薬

(57)【要約】

【構成】 ドコサヘキサエン酸又はその誘導体のうち少なくとも一種以上を有効成分として含有する抗精神病薬。

【効果】 精神病の治療又は予防に有効で、かつ安全性の高い抗精神病薬が提供される。

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** ドコサヘキサエン酸又はその誘導体のうち少なくとも一種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗精神病薬。

**【請求項2】** ドコサヘキサエン酸の誘導体が脂肪酸、リン脂質又はトリグリセリドである請求項1記載の抗精神病薬。

**【請求項3】** ドコサヘキサエン酸の誘導体が塩、アミド又はエステルである請求項1記載の抗精神病薬。

**【請求項4】** ドコサヘキサエン酸の誘導体がリボキシゲナーゼ代謝物又はその誘導体である請求項1記載の抗精神病薬。

**【請求項5】** ドコサヘキサエン酸の誘導体がP450脱水素酵素代謝物又はその誘導体である請求項1記載の抗精神病薬。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

**【産業上の利用分野】** 本発明は、抗精神病薬に関する。

**【0002】**

**【従来の技術】** 精神病は、精神分裂病を代表とする疾患で、幻覚、妄想、異常行動などの陽性症状と、感情平板、自閉、非強調性などの陰性症状に大別できる。抗精神病薬の歴史は、1952年のフェノチアジン誘導体の一つであるクロルプロマジンに始まり、1963年のハロペリドールに代表される。しかし、これらの抗精神病薬はドーパミン受容体の遮断作用による陽性症状の改善が主であり、精神分裂病の基本症状と考えられている陰性症状の改善には無力であることが明らかとされている。更に近年、アリールシクロヘキシルアミン誘導体のフェンシクリジンがアメリカにおいて薬物乱用者の間で繁用され、精神分裂病様症状を示す患者が急増し社会的に問題となっている。その症状は、精神分裂病の陽性症状のみならず陰性症状も発現することから、陽性症状のみならず陰性症状の改善を可能とし、しかも副作用のない物質の開発が待ち望まれている。

**【0003】**

**【発明が解決しようとする課題】** 本発明は、上記のような問題点に応え、精神病の治療又は予防を副作用をなるべく招かぬ物質で具体化せんとするものである。本発明者等は、いわし類、さんま類などから得られる油に高含有のドコサヘキサエン酸の生理活性や薬物活性について研究しているうちに、この物質又はその誘導体が動物試験の結果、或いは、幾つかの基礎的臨床の結果、意外にも強力な抗精神病作用又は精神病予防作用を有していることが見出された。しかも、これらの物質は魚をはじめとする自然界の動植物の組成成分の一部として存在しており、更には人間を含めた哺乳類の中枢神経系にも存在していることが確認され、安全性についても高く評価されている。

**【0004】**

**【課題を解決するための手段】** 本発明は、ドコサヘキサエン酸又はその誘導体のうち少なくとも一種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗精神病薬である。本発明者等は、当該ドコサヘキサエン酸又はその誘導体が上記精神病の治療又は予防に有効であるという薬理効果を実験結果によって見出したので、これらの薬理効果を利用して、薬剤の製品を具現化せんとしたものである。

**【0005】** 本発明者らは、以前よりドコサヘキサエン酸の中枢神経系への役割について行動学的検討と細胞レベルでの検討を行ってきた。行動学的検討では、ドコサヘキサエン酸に最大電撃痙攣による硬直性痙攣の持続時間の短縮を確認している。更に、脳機能改善作用、学習能力増強作用、記憶力増強作用、抗痴呆作用のあることを確認し、既に特許出願をしている（特開平1-279827号、特開平2-49723号）。また、細胞レベルでは、ドコサヘキサエン酸はアラキドン酸と同様に、プロテインキナーゼC（Cキナーゼ）（以下「PKC」という。）を直接活性化するが、PKCの活性化はシナプスの可塑性に関与し、シナプス伝達の高効率化、即ち長期増強に関与し、前記脳機能改善作用を支持するものと思われる。更には、実施例1に記載するようにドコサヘキサエン酸がグルタミン酸レセプターの一つであるN-メチル-D-アスパラギン酸（以下「NMDA」という。）レセプターの調節を行い、フェンシクリジン（以下「PCP」という。）のNMDAレセプター拮抗作用を軽減することが確認され、PCPによる精神病に有効な物質であることが明らかとなった。

**【0006】** 以下、本発明を詳細に説明する。本発明に用いるドコサヘキサエン酸の誘導体としては、例えば、脂肪酸、リン脂質又はトリグリセリド；塩、アミド又はエステル；リボキシゲナーゼ代謝物又はその誘導体；P450脱水素酵素代謝物又はその誘導体が挙げられる。前記エステルとしては、例えば、ドコサヘキサエン酸をアルコリスして得られるエステル、例えばメチルエステル、エチルエステルが挙げられる。リボキシゲナーゼ代謝物としては、例えば14-ヒドロキシドコサヘキサエン酸、7-ヒドロキシドコサヘキサエン酸が挙げられ、その誘導体としては、例えば14-ヒドロキシドコサヘキサエン酸エチル、7-ヒドロキシドコサヘキサエン酸エチルが挙げられる。P450脱水素酵素代謝物としては、例えば7, 8-エポキシドコサペンタエン酸が挙げられ、その誘導体としては、例えば7, 8-エポキシドコサペンタエン酸エチルが挙げられる。

**【0007】** 本発明に用いるドコサヘキサエン酸又はその誘導体は、例えば、次のようにして製造することがきる。即ち、原料としていわし油をけん化し脂肪酸とした後、アルコリスにエチルエステルを得る。エチルエステルは分子蒸留装置で分取精製を行い純度の高いドコサヘキサエン酸エチルを得ることができる。ドコサヘキサ

エン酸は再びけん化することにより、製造することができる。

【0008】ドコサヘキサエン酸又はその誘導体を抗精神病薬として臨床に適用するに際しては、有効成分として該ドコサヘキサエン酸又はその誘導体を、固体又は液体の医薬用担体又は希釈剤、即ち、賦形剤、安定剤等の添加剤とともに含む製剤とすることが好ましい。該医薬製剤において、前記有効成分の担体成分に対する割合は、1～90重量%の間で変動せう。剤形及び投与形態としては、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤、丸剤もしくは液剤等の剤形にして、又は原末もしくは原液のまま経口投与してもよいし、注射剤として静脈内投与、筋肉内投与又は皮下投与してもよい。

【0009】経口、経腸もしくは非経口投与に適した医薬用の有機又は無機の、固体又は液体の担体もしくは希釈剤を、本発明の抗精神病薬を調製するために用いることができる。水、ゼラチン、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、動植物油脂、ベンジルアルコール、ガム、ポリアルキレングリコール、石油樹脂、やし油、ラノリン又は医薬に用いられる他のキャリアー（担体）は全て、本発明の抗精神病薬の担体として用いることができる。また、安定剤、湿潤剤、乳化剤や、浸透圧を変えたり、配合剤の適切なpHを維持するための塩類を補助薬剤として適宜用いることもできる。

【0010】なお、本発明の抗精神病薬は、有効成分であるドコサヘキサエン酸又はその誘導体の安定性の観点から、水溶液中に分散させた液剤とすることが好ましく、特に界面活性剤又は乳化剤、例えば Tween20、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、レシチン、モノグリセリドを添加することが好ましい。更に、本発明の抗精神病薬は、精神分裂病等の精神病の治療又は予防において、本発明の抗精神病薬とともに適切に投与することができる他の医薬として有効な成分、例えば他の適当な抗精神病薬、ハロペリドールを含有しているもよい。

【0011】顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤又はカプセル剤の場合には、本発明の抗精神病薬は前記有効成分を5～80重量%含有しているのが好ましく、液剤の場合には、対応する量（割合）は、1～30重量%であるのが好ましい。また、非経口投与のうち、注射剤の場合は1～10重量%が好ましい。臨床投与量は、経口投与の場合、成人に対し前記有効成分として、1日量300～1800mgを内服するのが好ましいが、年齢、症状により適宜増減することも可能である。前記1日量の本発明の抗精神病薬は、1日に1回、又は適当な間隔において1日2もしくは3回に分けて投与することが好ましい。

【0012】また、注射剤として用いる場合には、前記有効成分として成人に対し1回量50～300mgを投与するのが好ましい。なお、本発明の抗精神病薬の有効成分であるドコサヘキサエン酸又はその誘導体は、魚を

はじめとする自然界の動植物の組成成分の一部として存在しており、更には人間を含めた哺乳類の中樞神経系にも存在していることが確認され、安全性が確認されている。

#### 【0013】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例に限定されるものではない。

#### （実施例1）

（方法）精神分裂病様症状惹起薬であるPCPは、1982年にNMDAレセプターのアンタゴニストであることが確認され、この種の精神分裂病にグルタミン酸伝達の異常が関与することが明らかとなった。従って、ドコサヘキサエン酸がPCPのNMDAレセプターに及ぼす作用にどう影響するか検討した。

【0014】方法は電気生生理学的手法で検討した。詳しくは、2週令ラットの脳を取り出し、スライスを作成後、海馬CA1領域から神経細胞を得、標本として用いた。電気生理はパッチクランプ法で、電位固定条件下で行った。

（結果）図1に示したように、30 $\mu$ MのNMDAを標本細胞に処理したときには、-50mVの電位固定の条件で内向きに300pAの電流を生じた。続いて、5 $\mu$ MのPCPと30 $\mu$ MのNMDAを処理すると、電流は半分まで減少したが、続いて更に30 $\mu$ Mのドコサヘキサエン酸（DH A）を処理すると、電流はPCPでブロックされる前の大きさに回復した（図1A）。また、この効果はドコサヘキサエン酸のリボキシゲナーゼ代謝物である14-ヒドロキシドコサヘキサエン酸（14-HDHE）（図1B）、7-ヒドロキシドコサヘキサエン酸（7-HDHE）（図1C）、及びP450脱水素酵素代謝物である7, 8-エポキシドコサペンタエン酸（7, 8-EDP）（図1D）それぞれ1 $\mu$ Mでも確認された。以上の結果は、ドコサヘキサエン酸及びその代謝物によって、PCPの作用が減弱されたことを示している。従って、ドコサヘキサエン酸及びその代謝物がPCPによる精神分裂病を予防又は回復させる可能性が示唆された。

#### 【0015】（実施例2）

（方法）本発明の抗精神病薬又はブラセーボによる処理を年齢35～60歳の16人の患者に対して行った。11人の患者は、過去においてクロルプロマジン、ハロペリドールにより処理されていた。本発明の抗精神病薬による処理は8人に行い、8人はブラセーボ処理を行った。

【0016】患者は、ドコサヘキサエン酸エチルエステル又はブラセーボのいずれかを1回300mgで1日3回経口投与された。

（結果）投与1カ月後に本発明の抗精神病薬処置により8人中6人に精神分裂病の陰性症状の改善が認められた。しかし、ブラセーボ群では目立った改善は確認できなかった。また、1カ月処置後の主要副作用は認められな

った。生物化学的な血液及び尿の試験は、処置後有意な変動は認められなかった。血液中の総コレステロール値の低下、HDL-コレステロール値の上昇、等が観測されたが有意な差は認められなかった。

【0017】

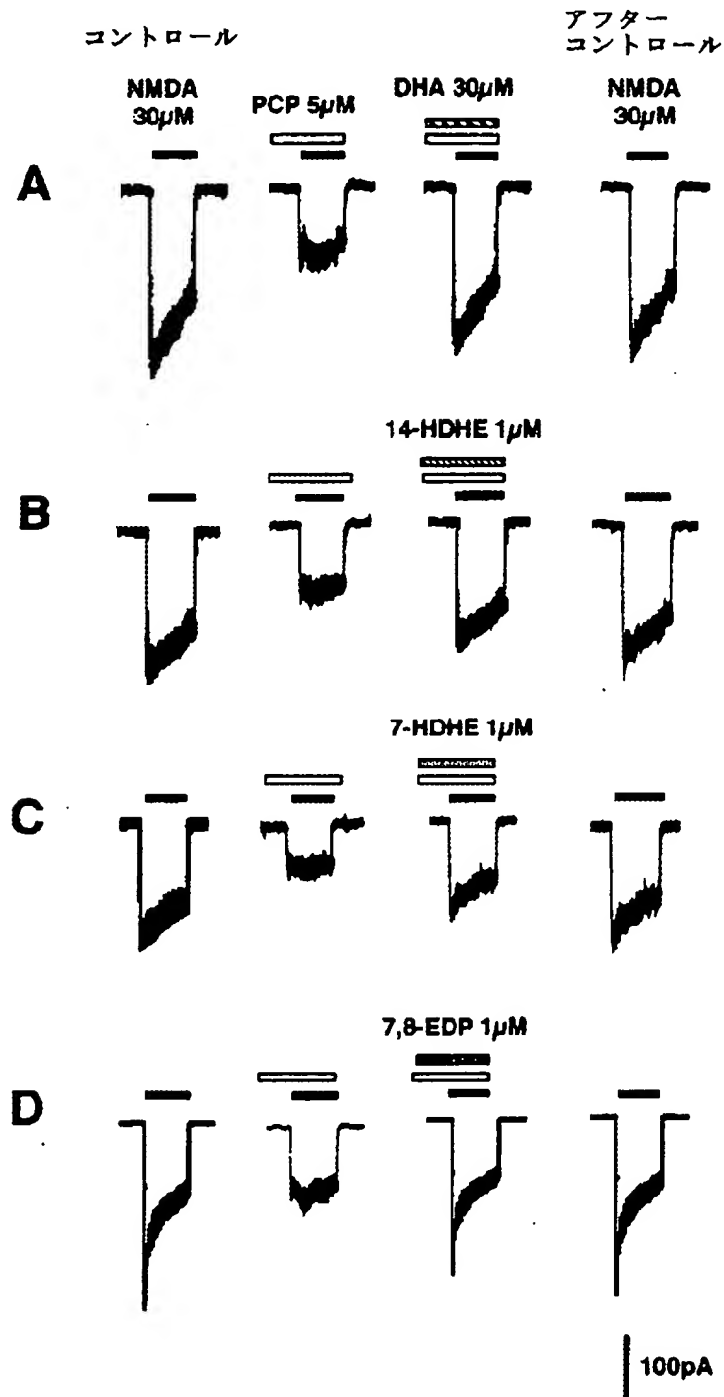
【発明の効果】本発明によれば、精神病の治療又は予防

に有効で、かつ安全性の高い抗精神病薬を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】神経細胞についての電気生理学的手法による検討結果を示す図である。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 0 7 F 9/10

// C 0 7 C 57/03

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

B 7537-4H

9356-4H